

Ο ρόλος της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

Κ.Α. Καζάκος

Περίληψη

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χαρακτηρίζονται από 2 έως 4 φορές αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα εξαιτίας κυρίως της πρώιμης αθηροσκλήρωσης. Η ασπιρίνη αποτελεί ένα αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο που οδηγεί σε μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (δευτερογενής πρόληψη). Η ασπιρίνη δεν συστήνεται από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Ο φορέας Preventive Services Task Force των Ηνωμένων Πολιτειών (USPSTF) συστήνει την προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης σε άνδρες 45 έως 79 ετών και σε γυναίκες 55 έως 79 ετών. Το 2007 η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) συνέστησαν τη χορήγηση 75-162 mg ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν σε μελέτες με μικρό αριθμό ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, στις οποίες τα οφέλη που προέκυπταν ήταν οριακής στατιστικής σημαντικότητας. Το 2010 η ADA, η AHA και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολόγων (ACCF) συνέστησε επιτροπή ειδικών, προκειμένου να δοθεί οριστική απάντηση στο φλέγον αυτό ερώτημα, εάν δηλαδή πρέπει να χορηγείται προληπτικά ασπιρίνη στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υπάρχουν, το όφελος που προκύπτει από την προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι μικρό. Προς το παρόν συστήνεται χαμηλή δόση ασπιρίνης –75 έως 162 mg την ημέρα– στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Νέες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη αναμένεται να φωτίσουν περισσότερο το θέμα και ίσως δώσουν οριστική απάντηση σχετικά με τον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή (ΚΑ) νόσο. Τα άτομα με ΣΔ έχουν 2 έως 4 φορές αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑ επεισοδίων σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΣΔ, ίδιας ηλικίας και φύλου.

Η αθηροσκλήρωση και η θρόμβωση των αγγείων αποτελούν αναμφίβολα τους βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες για την εκδήλωση της ΚΑ νόσου. Σημαντικός θεωρείται ο ρόλος της δυσλι-

πιδαιμίας, της υπέρτασης και της αγγειακής φλεγμονής^{1,2}. Ο ίδιος ο ΣΔ θεωρείται θρομβογόνο κατάρσταση και χαρακτηρίζεται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταραχές της πήξης και της ινωδολύσης και διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων³⁻⁵.

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, του παράγοντα Von Willebrand και των παραγόντων πήξης VII, VIII και X. Η αυξημένη δραστηριότητα της θρομβίνης κατά την υπεργλυκαιμία επιβεβαιώνεται από τα αυξημένα επίπεδα του ινωδοπεπτιδίου A (FPA) και των προϊόντων διάσπασης της θρομβίνης 1 και 2 (F1 και 2)^{6,7}. Αντίθετα έχει περιγραφεί μειωμένη δραστηριότητα ορισμένων αναστολέων της πήξης, όπως είναι η αντιθρομβίνη III (AIII) και ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης, κατά την υπεργλυκαιμία σε υγιή και σε άτομα με ΣΔ.

Πιθανοί μηχανισμοί των διαταραχών αυτών είναι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση μορίων όπως της AIII και του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης και η αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση⁸. Η γλυκοζυλίωση της ινικής την καθιστά ανθεκτικότερη στην ινωδολύση, ευνοώντας έτσι τον σχηματισμό θρόμβων.

Η αναστολή της ινωδολύσης που παρατηρείται κατά την υπεργλυκαιμία επιβεβαιώνεται και από τα αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), που αποδίδονται εν μέρει σε αυξημένη μεταγραφική δραστηριότητα του γονιδίου που κωδικοποιεί τον PAI-1, μετά από τη δράση στο ενδοθήλιο οξειδωμένων και γλυκοζυλιωμένων λιποπρωτεϊνών⁹.

Πέρα όμως από την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και την αναστολή του μηχανισμού της ινωδολύσης, στον ΣΔ παρατηρούνται σημαντικές διαταραχές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων^{1,3,5,10}. Τα αιμοπετάλια των ατόμων με ΣΔ παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία σε παράγοντες που διεγείρουν και αυξάνουν την προσκόλληση και τη συσσώρευσή τους. Ακολουθεί αποκοκκίωση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και απελευθέρωση σεροτονίνης, διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), αυξητικών παραγόντων όπως είναι ο Platelet-derived Growth Factor (PDGF) και ο Transforming Growth Factor-B (TGF-B), και αυξημένη σύνθεση θρομβοξάνης A2, που επιβεβαιώνεται από τα αυξημένα επίπεδα διυδροθρομβοξάνης στα ούρα 24ώρου¹¹. Η θρομβοξάνη A2 προέρχεται από το αραχιδονικό οξύ που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αρχικά το αραχιδονικό οξύ με τη βοή-

θεια του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX) μεταβολίζεται στις προσταγλανδίνες PGG2 και PGH2. Στη συνέχεια με τη βοήθεια του ενζύμου συνθετάσης της θρομβοξάνης, παράγεται η θρομβοξάνη που είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία και προκαλεί περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Η ασπιρίνη αποτελεί ισχυρό «αντιαιμοπεταλιακό» φάρμακο που δρα αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση της θρομβοξάνης^{12,13}. Ακετυλιώνει την υδροξυλική ομάδα της σερίνης στη θέση 529 της συνθετάσης των προσταγλανδινών G/H και αναστέλλει τη δράση της κυκλοοξυγενάσης 1 (COX1)¹⁴. Το ένζυμο αυτό, εκτός από τα αιμοπετάλια, εντοπίζεται και στα κύτταρα του ενδοθηλίου, όπου μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προστακυκλίνη (PGI2), που αντίθετα με τη θρομβοξάνη, ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Έτσι η ασπιρίνη αναστέλλοντας τη δράση της συνθετάσης των προσταγλανδινών τόσο στα αιμοπετάλια, όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγεί ταυτόχρονα σε μειωμένη σύνθεση θρομβοξάνης και προστακυκλίνης. Η δράση αυτή της ασπιρίνης αποτέλεσε την αφορμή για τη διατύπωση του «διλήμματος της ασπιρίνης»¹⁵. Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες με στόχο την παρασκευή ενός εκλεκτικού αναστολέα με δράση στα αιμοπετάλια και όχι στο ενδοθήλιο των αγγείων. Η νταζοξιμπίνη και η καλοναγρέλη είναι δύο τέτοιοι εκλεκτικοί αναστολείς. Η χορήγησή τους όμως σε κλινικές μελέτες δεν επιβεβαίωσε τα αναμενόμενα οφέλη και τα αποτελέσματα ήταν μάλλον απογοητευτικά¹⁶.

Το όφελος από τη χορήγηση της ασπιρίνης σε άτομα με ΣΔ και με ιστορικό ΚΑ νόσου (δευτερογενής πρόληψη) υποστηρίζεται από αρκετές μελέτες και οδηγεί στη μείωση της ΚΑ νοσηρότητας και θνητότητας¹⁷. Έτσι, σύμφωνα με τις σύγχρονες οδηγίες, συνιστάται και θεωρείται δεδομένη η χορήγηση της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη της ΚΑ νόσου σε άτομα με ΣΔ.

Ωστόσο, μεγάλη συζήτηση γίνεται σχετικά με την προφυλακτική χορήγηση της ασπιρίνης (πρωτογενής πρόληψη) στα άτομα με ΣΔ, με στόχο τη μείωση της ΚΑ νοσηρότητας και θνητότητας.

Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δεν εγκρίνει τη χορήγηση της ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη, τόσο σε άτομα με ΣΔ όσο και σε άτομα χωρίς ΣΔ, γιατί δεν θεωρεί σημαντικό το όφελος από τη χορήγησή της.

Ο φορέας US Preventive Services Task Force (USPSTF) συστήνει για πρωτογενή πρόληψη σε

άτομα με ή χωρίς ΣΔ, τη χορήγηση της ασπιρίνης σε άνδρες ηλικίας 45 έως 79 ετών και σε γυναίκες 55 έως 79 ετών^{18,19}.

Το 2007, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) συνέστησαν τη χορήγηση 75-162 mg ασπιρίνης την ημέρα, για πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με ΣΔ και αυξημένο ΚΑ κίνδυνο²⁰. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται άτομα ηλικίας >40 ετών ή άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΚΑ νόσου, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, λευκωματουρία, και καπνιστές. Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν κυρίως σε μελέτες γενικού πληθυσμού και όχι ειδικά σε άτομα με ΣΔ. Εντούτοις, τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών της “The Prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial” από τη Σκωτία και της “Japanese Prevention Atherosclerosis with aspirin for Diabetes (JPAD)” από την Ιαπωνία, στις οποίες συμμετείχαν αποκλειστικά άτομα με ΣΔ, δεν έδειξαν μείωση του ΚΑ κινδύνου με την προληπτική χορήγηση της ασπιρίνης^{21,22}.

Το 2009, στην προσπάθεια να δοθεί μια οριστική απάντηση στο δίλημμα εάν θα πρέπει ή όχι να χορηγείται ασπιρίνη για πρόληψη στα άτομα με ΣΔ, η Antithrombotic Trialists’ (ATT) Collaboration δημοσίευσε μεταανάλυση 6 μελετών χορήγησης ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη, στις οποίες όμως δεν συμπεριλήφθηκαν οι JPAD και η POPADAD¹⁷. Συμμετείχαν 95.000 άτομα, από τα οποία μόνο 4.000 άτομα είχαν ΣΔ. Οι μελέτες αυτές ήταν οι British Medical Doctors (BMD)²³, Physicians Health Study (PHS), Thrombosis Prevention Trial (TPT)²⁵, Hypertension Optimal Treatment (HOT)²⁶, Primary Prevention Project (PPP)^{27,28} και Women’s Health Study (WHS)²⁹. Η ανάλυση των δεδομένων της μεταανάλυσης έδειξε 12% μείωση των ΚΑ επεισοδίων. Η μεγαλύτερη μείωση (23%) διαπιστώθηκε στα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου. Εντούτοις ήταν πολύ μικρή η επίδραση στους ΚΑ θανάτους και στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπου η κατά 14% μείωση του σχετικού κινδύνου για ισχαιμικό επεισόδιο υπερκαλύφθηκε από την κατά 32% αύξηση του σχετικού κινδύνου για αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μείωση των ΚΑ επεισοδίων αφορούσε κυρίως τους άνδρες, ενώ στις γυναίκες δεν διαπιστώθηκε όφελος από τη χορήγηση της ασπιρίνης. Αντίθετα, η μείωση του κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια ευνοούσε τις γυναίκες και όχι τους άνδρες. Συνολικά οι καπνιστές αποκόμι-

σαν μικρότερο όφελος από τους μη καπνιστές. Η στατιστική σημαντικότητα των ευρημάτων αυτών ήταν οριακή. Υποανάλυση που αφορούσε μόνο τα 4.000 άτομα με ΣΔ έδειξε ότι η επίδραση της ασπιρίνης στα μείζονα ΚΑ επεισόδια ήταν παρόμοια με αυτήν στα 91.000 χωρίς ΣΔ (RR 0.88, 95% CI 0.67-1.15 και RR 0.87, 95% CI 0.79-0.96 αντίστοιχα). Το ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης αποδόθηκε στον μικρό αριθμό συμμετεχόντων με ΣΔ και τον μικρό αριθμό συμβαμάτων.

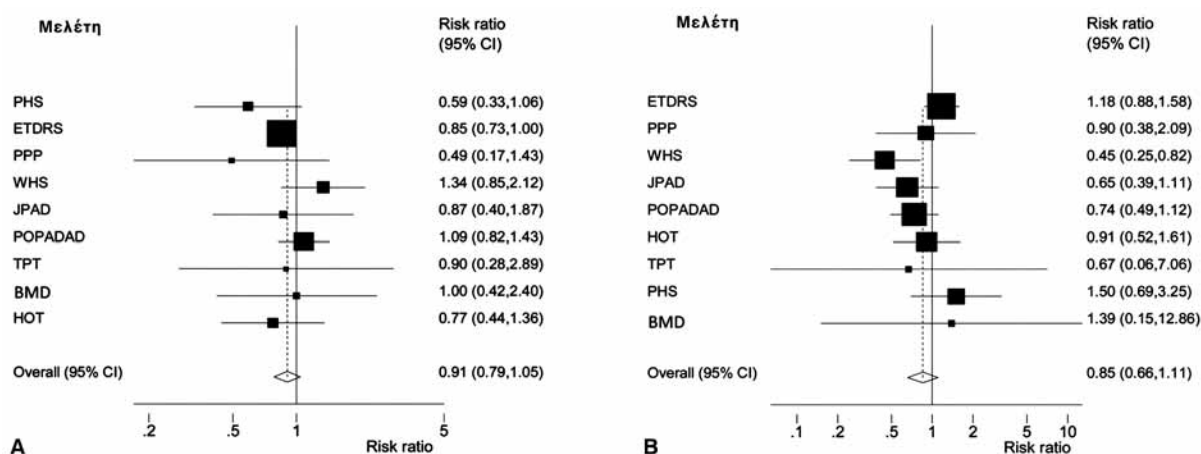
Το 2010 η ADA, η AHA και το Αμερικανικό Καρδιολογικό Κολλέγιο (ACCF) συνέστησαν επιτροπή από ειδικούς προκειμένου να εκτιμήσουν όλα τα σύγχρονα δεδομένα και να διατυπώσουν συστάσεις γύρω από το αμφιλεγόμενο θέμα της χορήγησης της ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη ΚΑ επεισοδίων στα άτομα με ΣΔ. Για αυτόν τον σκοπό έγινε νέα μεταανάλυση, στην οποία εκτός από τις 6 μελέτες της ΑΤΤ, προστέθηκαν και άλλες 3 μελέτες η Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)³⁰, η JPAD και η POPADAD, στις οποίες συμμετείχαν αποκλειστικά άτομα με ΣΔ³¹ (Πίν. 1).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της νέας μεταανάλυσης, η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης συνδυάστηκε με 9% μείωση του ΚΑ κινδύνου (RR 0.91, 95% CI 0.79-1.05), εύρημα που δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, όπου παρατηρήθηκε 15% μείωση που δεν ήταν επίσης στατιστικά σημαντική (Σχ. 1).

Η δόση της ασπιρίνης στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης στα άτομα με ΣΔ κυμαίνεται από 50 έως 650 mg την ημέρα. Στην ΑΤΤ μεταανάλυση, δεν διέφερε η μείωση του ΚΑ κινδύνου με τη χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης 75-162 mg την ημέρα σε σχέση με τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων 500-1500 mg την ημέρα. Βέβαια, είναι γνωστό ότι ανεξάρτητα από τη θρομβοξάνη A2, υπάρχουν και άλλες μεταβολικές οδοί για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που δεν επηρεάζονται από τη δράση της ασπιρίνης. Είναι γνωστό άλλωστε το φαινόμενο της «αντίστασης στην ασπιρίνη» που είναι συχνότερο στα άτομα με ΣΔ και που οφείλεται προφανώς στις εναλλακτικές αυτές οδούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Οι εναλλακτικές αυτές οδοί αναστέλλονται με τη χορήγηση άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, και αυτός είναι ο λόγος που στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης και αμέσως μετά από ένα ΚΑ επεισόδιο, προτείνεται η χορήγηση και ενός ακόμη αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα εκτός από

Πίνακας 1. Μελέτες για ασπιρίνη στην πρωτογενή πρόληψη της ΚΑ νόσου (11.787 άτομα με ΣΔ)

Μελέτη / έτος	Διάρκεια (έτη)	Αριθμός ατόμων με ΣΔ	Δόση ασπιρίνης (mg)	ΚΑ καταληκτικό σημείο (μάρτυρες % / ομάδα ασπιρίνης %)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
PHS DM / 1989	5	533	325 / 48ωρο	10.5 / 6.2	0.59 (0.33-1.06)
ETDRS / 1992	5	3.711	650 / μέρα	15.3 / 13.0	0.85 (0.73-1.00)
PPP DM / 2003	3.7	1.031	100 / μέρα	2.0 / 1.0	0.49 (0.17-1.43)
WHS DM / 2005	10.1	1.027	100 / 48ωρο	5.9 / 7.9	1.34 (0.85-2.12)
JPAD / 2008	4.4	2.539	81-100 / μέρα	1.1 / 1.0	0.87 (0.40-1.87)
POPADAD / 2008	6.7	1.276	100 / μέρα	12.9 / 13.9	1.09 (0.82-1.44)
TPT DM / 1998	6.7	68	75 / μέρα	15.4 / 13.8	0.90 (0.28-2.89)
BMD / 1998	5.6	101	500 / μέρα	18.8 / 18.8	1.00 (0.42-2.40)
HOT DM / 1998	3.8	1.501	75 / μέρα	3.6 / 2.8	0.77 (0.44-1.36)



Σχ. 1. Η επίδραση της ασπιρίνης στην **A.** Πρωτογενή πρόληψη ΚΑ επεισοδίων. **B.** Πρωτογενή πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Σύμφωνα με τη μεταανάλυση 9 μελετών του Pignone *et al*³¹.

την ασπιρίνη.

Σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα, η ασπιρίνη φαίνεται ότι έχει μικρή ευνοϊκή επίδραση στην πρωτογενή πρόληψη (σχετική μείωση του κινδύνου περίπου 10%), ενώ το όφελος αυξάνεται σημαντικά για τα άτομα υψηλότερου ΚΑ κινδύνου. Στην επίσημη τοποθέτησή τους, η ADA, η AHA και το ACCF αναφέρουν τα παρακάτω:

– Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης 75-162 mg την ημέρα μπορούν να δοθούν για την πρωτογενή πρόληψη ΚΑ επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ που έχουν αυξημένο ΚΑ κίνδυνο >10% στη δεκαετία και δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Άτομα με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο είναι οι άνδρες >50 ετών και οι γυναίκες >60 ετών με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω: δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αλβουμινουρία, οικογενειακό ιστορικό ΚΑ νόσου και κάπνισμα (ACCF/AHA Class IIa, Level of Evidence: B) (ADA, Level of Evidence: C).

– Η ασπιρίνη δεν πρέπει να χορηγείται για

πρόληψη σε άτομα με ΣΔ και χαμηλό ΚΑ κίνδυνο <5% στη 10ετία (άνδρες <50 ετών και γυναίκες <60 ετών, χωρίς παράγοντες κινδύνου), γιατί τότε το αναμενόμενο όφελος είναι μικρότερο από τον δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας (ACCF/AHA Class III, Level of Evidence: B) (ADA, Level of Evidence: C).

– Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης 75-162 mg μπορούν να χορηγηθούν για πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με ΣΔ και ενδιάμεσο ΚΑ κίνδυνο (άτομα νεαρής ηλικίας με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου ή μεγαλύτερης ηλικίας άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου ή ασθενείς με 10ετή κίνδυνο μεταξύ 5-10%, μέχρις ότου προκύψουν νεότερα δεδομένα (ACCF/AHA Class IIb, Level of Evidence: C) (ADA, Level of Evidence: E).

– Οι συστάσεις είναι προσαρμοσμένες και εξαρτώνται από το μέγεθος του ΚΑ κινδύνου και, παρά τις πεποιθήσεις των προηγούμενων ετών, όλα τα άτομα με ΣΔ δεν διατρέχουν εξ ορισμού υψηλό ΚΑ κίνδυνο³².

Η ανά τακτά χρονικά διαστήματα επανεπί-
 μηση του ΚΑ κινδύνου είναι σημαντική και απα-
 ραίτητη γιατί οι παράγοντες κινδύνου ενδέχεται
 να μεταβάλλονται (π.χ. εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας).

Δύο νέες μελέτες που είναι σε εξέλιξη, η βρε-
 τανική “A Study of Cardiovascular Events in Dia-
 betes (ASCEND)”³³ και η ιταλική “Aspirin and
 Simvastatin Combination for Cardiovascular E-
 vents Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-
 D)”³⁴, προσπαθούν να δώσουν απάντηση στο φλέ-
 γον αυτό ερώτημα.

Επιπλέον, αναζητούνται ειδικές τεχνικές εκτί-
 μησης της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων,
 όσο και της ανταπόκρισης στην αντιαιμοπεταλιακή
 αγωγή που θα επιτρέπουν την επιλογή του κατάλ-
 ληλου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα ή και συν-
 δυασμού φαρμάκων και τον ακριβή καθορισμό της
 δόσης.

Προς το παρόν, σε αντίθεση με τη χορήγηση
 της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη που θεω-
 ρείται πολύ καλά τεκμηριωμένη, η χορήγηση χα-
 μηλών δόσεων ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη
 έχει θέση μόνο στα άτομα με ΣΔ που έχουν πολ-
 λούς παράγοντες κινδύνου.

Abstract

**Kazakos K.A. Aspirin for primary prevention of
 cardiovascular events in diabetes mellitus. *Hellen
 Diabetol Chron* 2011; 4: 245-250.**

Individuals with diabetes mellitus are at 2 to 4 fold
 increased risk of cardiovascular events compared with
 individuals without diabetes, mainly because of prema-
 ture atherosclerosis. Aspirin has shown to be effective in
 reducing cardiovascular morbidity and mortality in high
 risk patients with a history of myocardial infarction or
 stroke (secondary prevention). The Food and Drug
 Administration (FDA) has not approved aspirin for use
 in primary prevention, for patients with and without
 diabetes. US Preventive Services Task Force (USPSTF)
 recommended aspirin use in men 45 to 79 years and
 women 55 to 79 years, for primary prevention on the
 presence or absence of diabetes. In 2007, American
 Diabetes Association (ADA) and American Heart
 Association (AHA) recommended 75 to 162 mg aspi-
 rin/day as a primary prevention in patients with diabetes
 at increased cardiovascular risk. These recommendati-
 ons were derived from trials that included small num-
 bers of patients with diabetes and the benefits were of
 borderline statistical significance. In 2010, ADA, AHA
 and the American College of Cardiology Foundation
 (ACCF) convened a scientific committee to provide up-
 dated recommendations regarding aspirin use to pre-

vent cardiovascular events in patients with diabetes. Ba-
 sed on the currently available evidence, aspirin has a
 modest effect on cardiovascular events and more rese-
 arch is needed to define the role of aspirin in primary
 prevention in diabetes. For now, low dose –75 to 162
 mg/day– aspirin use for primary prevention is reasona-
 ble for patients with diabetes, at increased cardiovascu-
 lar risk, who are not at increased risk for bleeding. New
 ongoing trials will provide important additional infor-
 mation on the role of aspirin for the prevention of car-
 diovascular events in patients with diabetes.

Βιβλιογραφία

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
2. Colwell JA, Jokl R. Vascular thrombosis in diabetes. In: Porte D, Sherwin R, Rifkin H, ed. *Diabetes mellitus: theory and practice*. 6th ed. Norwalk (CT): Appleton & Lange, 1996: 207-16.
3. Jokl R, Colwell JA. Clotting disorders in diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, et al., ed. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd, 1997: 1543-57.
4. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-25.
5. Sobol AB, Watala C. The role of platelets in diabetes-re-
 lated vascular complications. *Diabetes Res Clin Pract*
 2000; 50: 1-16.
6. Rosove MH, Frank HSL, Harving SSL. Plasma beta
 thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptide A,
 and other hemostatic functions during improved
 short-term glycemic control in diabetes mellitus. *Di-
 abetes Care* 1984; 7: 174-9.
7. Ceriello A, Giacomello R, Colatutto A, Taboga C, Gonano
 F. Increased prothrombin fragment 1 + 2 in type I dia-
 betic patients. *Haemostasis* 1992; 22: 50-1.
8. Villanueva GB, Allen N. Demonstration of altered anti-
 thrombin III activity due to non enzymatic glycosyla-
 tion at glucose concentration expected to be encountered
 in severely diabetic patients. *Diabetes* 1988; 37: 1103-7.
9. Fattal PG, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Posttranscrip-
 tional regulation of expression of plasminogen activator
 inhibitor type 1 mRNA by insulin and insulin-like
 growth factor 1. *J Biol Chem* 1992; 267: 12412-5.
10. Colwell JA, Nair RM, Halushka PV, et al. Platelet adhe-
 sion and aggregation in diabetes mellitus. *Metabolism*
 1979; 28: 394-400.
11. Davi G, Belvedere M, Vigneri S, et al. Influence of metabolic
 control on thromboxane biosynthesis and plasma plasmi-
 nogen activator inhibitor type 1 in non-insulin-dependent
 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 34-7.
12. Marcus AJ. Editorial perspective: aspirin as an antithrom-
 botic medication. *N Engl J Med* 1983; 309: 1515-7.
13. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*
 1994; 330: 1287-94.
14. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prosta-

- glandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3073-6.
15. *Clarke G, Silver MJ, Cerbone AM, et al.* Trial of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-released aspirin. *N Engl J Med.*1991; 325: 1137-41.
 16. *Fiddler GI, Lumley P.* Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptor blockers. A review. *Circulation* 1990; 81 (Suppl 1): 169-78.
 17. *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
 18. *Wolff T, Miller T, Ko S.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med* 2009; 150: 405-10.
 19. US Preventive Services Task Force Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404.
 20. *Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.* Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association *Diabetes Care* 2007; 30: 162-72.
 21. *Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al.* Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.
 22. *Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.* The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: 1840.
 23. *Peto R, Gray R, Collins R, et al.* Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors *BMJ* 1988; 296: 313-6.
 24. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
 25. Thrombosis prevention trial randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
 26. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 27. *De Gaetano Collaborative Group of the Primary Prevention Project.* Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
 28. *Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al.* Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72.
 29. *Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
 30. *ETDRS Investigators.* Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292-300.
 31. *Pignone M, et al.* Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular events in people with diabetes (ADA/AHA/ACCF Scientific Statement). *Circulation* 2010; 121: 2694-701.
 32. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 33. *British Heart Foundation.* ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. Accessed December 16, 2009, <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>
 34. *De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al.* ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 8: 21.

Λέξεις-κλειδιά:

Αντιαμοπεταλιακή αγωγή
 Πρωτογενής πρόληψη
 Σακχαρώδης διαβήτης
 Ασπιρίνη
 Καρδιαγγειακά επεισόδια

Key-words:

Antiplatelet treatment
 Primary prevention
 Diabetes mellitus
 Aspirin
 Cardiovascular events